

La demande d'examen préliminaire international doit être présentée directement à l'administration chargée de l'examen préliminaire international qui est compétente ou, si plusieurs administrations sont compétentes, à l'une d'entre elles, au choix du déposant. Le déposant peut indiquer le nom complet ou le code à deux lettres de cette administration au-dessus de la ligne qui suit :

IPEA/

**PCT**

**CHAPITRE II**

# **DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

selon l'article 31 du Traité de coopération en matière de brevets :  
Le soussigné requiert que la demande internationale spécifiée ci-après fasse l'objet  
d'un examen préliminaire international conformément au Traité de coopération en matière de brevets et  
fait élection de tous les États éligibles sauf indication contraire.

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

Administration chargée de l'examen préliminaire international	Date de réception de la demande d'examen préliminaire international
---	---

<b>Cadre n° I IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE</b>		Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>FLAMEL0090BQT</b>	
Demande internationale n° <b>PCT/FR2004/050605</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>19/11/2004</b>	Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>21/11/2003</b>	
Titre de l'invention <b>FORMULATION PHARMACEUTIQUES POUR LA LIBERATION PROLONGEE D'INTERFERONS ET LEURS APPLICATIONS THERAPEUTIQUES</b>			
<b>Cadre n° II DÉPOSANT(S)</b>			
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)  <b>FLAMEL TECHNOLOGIES 33 avenue du Docteur Georges Lévy 69200 VENISSIEUX FRANCE</b>		n° de téléphone  n° de télécopieur  n° de téléimprimeur  n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office	
Nationalité (nom de l'État) : <b>FRANCE</b>		Domicile (nom de l'État) : <b>FRANCE</b>	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)  <b>POULIQUEN Gauthier 47 rue Lortet 69007 LYON FRANCE</b>			
Nationalité (nom de l'État) : <b>FRANCE</b>		Domicile (nom de l'État) : <b>FRANCE</b>	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)  <b>MEYRUEIX Rémi 42 rue Hector Berlioz "Le Bois Saint-Rambert" 69009 LYON FRANCE</b>			
Nationalité (nom de l'État) : <b>FRANCE</b>		Domicile (nom de l'État) : <b>FRANCE</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> D'autres déposants sont indiqués sur une feuille annexe.			

## Suite du cadre n° II DÉPOSANT(S)

*Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la demande d'examen préliminaire international.*

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

SOULA Olivier  
Castel du Grand Large  
115 avenue du Carreau  
69330 MEYZIEU  
FRANCE

Nationalité (nom de l'État) :  
FRANCE

Domicile (nom de l'État) :  
FRANCE

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

Nationalité (nom de l'État) :

Domicile (nom de l'État) :

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

Nationalité (nom de l'État) :

Domicile (nom de l'État) :

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

Nationalité (nom de l'État) :

Domicile (nom de l'État) :

☐

D'autres déposants sont indiqués sur une autre feuille annexe.

**Cadre n° III MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE**La personne indiquée ci-dessous est ☒ mandataire ☐ représentant commun

- et ☒ a été désignée à une date antérieure; elle représente aussi le ou les déposants pour l'examen préliminaire international.
- ☐ est désignée par la présente; toute désignation antérieure de mandataires ou d'un représentant commun est de ce fait révoquée.
- ☐ est désignée par la présente, spécialement pour la procédure devant l'administration chargée de l'examen préliminaire international, en sus du ou des mandataires ou du représentant commun désignés antérieurement.

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

FLEURANCE Raphaël  
CABINET PLASSERAUD  
65/67 rue de la Victoire  
75440 PARIS CEDEX 09  
FRANCE

n° de téléphone

04 37 91 62 70

n° de télécopieur

04 37 91 62 79

n° de téléimprimeur

n° sous lequel le mandataire est inscrit auprès de l'office

- ☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est ou n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

**Cadre n° IV BASE DE L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL****Déclaration concernant les modifications :\***

1. Le déposant souhaite que l'examen préliminaire international commence sur la base suivante :

☒ la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement

la description ☒ telle qu'elle a été déposée initialement  
☐ telle qu'elle a été modifiée en vertu de l'article 34

les revendications ☐ telles qu'elles ont été déposées initialement  
☐ telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 19 (avec, le cas échéant, la déclaration jointe aux modifications)  
☒ telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 34

les dessins ☒ tels qu'ils ont été déposés initialement  
☐ tels qu'ils ont été modifiés en vertu de l'article 34

2. ☐ Le déposant souhaite que les modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 soient considérées comme écartées.

3. ☐ Le déposant souhaite que le commencement de l'examen préliminaire international soit différé jusqu'à l'expiration d'un délai de 20 mois à compter de la date de priorité, à moins que l'administration chargée de l'examen préliminaire international ne reçoive une copie des modifications effectuées en vertu de l'article 19 ou une déclaration du déposant, aux termes de laquelle celui-ci ne souhaite pas effectuer de modifications en vertu de l'article 19 (règle 69.1.d)). (Ne pas cocher cette case lorsque le délai visé à l'article 19 a expiré.)

\* Lorsque aucune case n'est cochée, l'examen préliminaire international commencera sur la base de la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement ou, si l'administration chargée de l'examen préliminaire international reçoit copie des modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 ou des modifications apportées à la demande internationale en vertu de l'article 34 avant d'avoir commencé à rédiger une opinion écrite ou le rapport d'examen préliminaire international, sur la base de la demande internationale ainsi modifiée.

Langue : l'examen préliminaire international sera effectué en Français, qui est

- ☒ la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée.
- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale.
- ☐ la langue de publication de la demande internationale.
- ☐ la langue de la traduction (qui sera) remise aux fins de l'examen préliminaire international.

**Cadre n° V ÉLECTION D'ÉTATS**

Le déposant élit tous les États éligibles (c'est-à-dire tous les États qui ont été désignés et qui sont liés par le chapitre II du PCT) à l'exclusion des États ci-après que le déposant souhaite ne pas élire :

**Cadre n° VI BORDEREAU**

Aux fins de l'examen préliminaire international, les éléments suivants, établis dans la langue indiquée au cadre n° IV, sont joints à la présente demande d'examen :

- |  |   |          |
|--|---|----------|
| 1. traduction de la demande internationale   | : | feuilles |
| 2. modifications selon l'article 34  | : | feuilles |
| 3. copie (ou, si elle est exigée, traduction) des modifications selon l'article 19 | : | feuilles |
| 4. copie (ou, si elle est exigée, traduction) de la déclaration selon l'article 19 | : | feuilles |
| 5. lettre  | : | feuilles |
| 6. autres pièces ( <i>préciser</i> )   | : | feuilles |

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

reçu non reçu

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Le ou les éléments cochés ci-après sont aussi joints à la demande d'examen préliminaire international :

- |   |  |
|---|--|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> feuille de calcul des taxes                          | 5. <input type="checkbox"/> explication de l'absence d'une signature                     |
| 2. <input type="checkbox"/> pouvoir distinct original                                       | 6. <input type="checkbox"/> listage des séquences sous forme déchiffrable par ordinateur |
| 3. <input type="checkbox"/> original du pouvoir général                                     | 7. <input type="checkbox"/> autres éléments ( <i>préciser</i> ) :                        |
| 4. <input type="checkbox"/> copie du pouvoir général; le cas échéant, numéro de référence : |  |

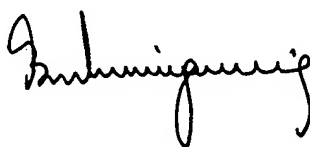
**Cadre n° VII SIGNATURE DU DÉPOSANT, DU MANDATAIRE OU DU REPRÉSENTANT COMMUN**

À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la demande d'examen préliminaire international, à quel titre l'intéressé signe.

CABINET PLASSERAUD

FLEURANCE Raphaël

Le 21 septembre 2005



Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

- |  |  |
|--|--|
| 1. Date effective de réception de la DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL :   |  |
| 2. Date modifiée de réception de la demande d'examen préliminaire international, en cas de CORRECTIONS apportées en vertu de la règle 60.1.b) :  |  |
| 3. <input type="checkbox"/> La demande d'examen préliminaire international a été reçue PLUS DE 19 mois après la date de priorité et les points 4 et 5 ne sont pas applicables.                         | <input type="checkbox"/> Le déposant a été informé en conséquence. |
| 4. <input type="checkbox"/> La demande d'examen préliminaire international a été reçue dans le délai de 19 mois à compter de la date de priorité, prorogé en vertu de la règle 80.5.                   |  |
| 5. <input type="checkbox"/> Bien que la demande d'examen préliminaire international ait été reçue plus de 19 mois après la date de priorité, le retard à l'arrivée est EXCUSÉ en vertu de la règle 82. |  |

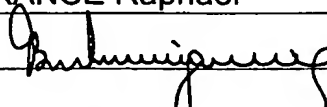
Réservé au Bureau international

Demande d'examen préliminaire international reçue de l'administration chargée de l'examen préliminaire international le :

## PCT

## FEUILLE DE CALCUL DES TAXES

## Annexe de la demande d'examen préliminaire international

Demande internationale n° <b>PCT/FR2004/050605</b>	Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international
Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>FLAMEL0090BQT</b>	Timbre à date de l'administration chargée de l'examen préliminaire international
Déposant <b>FLAMEL TECHNOLOGIES</b>	
<b>CALCUL DES TAXES PRESCRITES</b>	
1. Taxe d'examen préliminaire .....	1530 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 5px;">P</span>
2. Taxe de traitement <i>(Les déposants de certains États ont droit à une réduction de 75% de la taxe de traitement. Lorsque le déposant a (ou tous les déposants ont) droit à cette réduction, le montant devant figurer sous H est égal à 25% de la taxe de traitement.)</i> .....	159 € <span style="border: 1px solid black; padding: 0 5px;">H</span>
3. Total des taxes prescrites Additionner les montants portés dans les cadres P et H et inscrire le résultat dans le cadre TOTAL .....	1 689 €
TOTAL	
<b>MODE DE PAIEMENT</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> autorisation de débiter un compte de dépôt auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir plus bas)	<input type="checkbox"/> espèces
<input type="checkbox"/> chèque	<input type="checkbox"/> timbres fiscaux
<input type="checkbox"/> mandat postal	<input type="checkbox"/> coupons
<input type="checkbox"/> traite bancaire	<input type="checkbox"/> autre (préciser) :
<b>AUTORISATION DE DÉBITER (OU CRÉDITER) UN COMPTE DE DÉPÔT</b> <i>(Les administrations chargées de l'examen préliminaire international ne permettent pas toutes l'utilisation de ce mode de paiement)</i>	
<input checked="" type="checkbox"/> Autorisation de débiter le total des taxes indiqué ci-dessus.	IPEA/ <u>EP</u>
<input checked="" type="checkbox"/> <i>(Cette case ne peut être cochée que si les conditions relatives aux comptes de dépôt établies par l'administration chargée de l'examen préliminaire international le permettent)</i> Autorisation de débiter tout montant manquant – ou de créditer de tout excédent – dans le paiement du total des taxes indiqué ci-dessus.	N° de compte de dépôt : <u>2804 0012</u>
	Date : <u>21/09/2005</u>
	Nom : <u>FLEURANCE Raphaël</u>
	Signature : 

**REPONSE SELON LA REGLE 66.3 PCT  
MODIFICATIONS ET ARGUMENTS**

Demande internationale de brevet PCT/FR2004/050605 du 19/11/2004  
au nom de FLAMEL TECHNOLOGIES

-----

La Demanderesse a étudié l'opinion écrite établie par l'Administration en charge de la recherche internationale et les documents cités dans le rapport de recherche internationale.

Elle formule les observations ci-après qui démontrent que les documents cités n'affectent pas la brevetabilité de l'invention concernée.

Pour répondre aux objections relatives à la clarté de la description et des revendications et pour démarquer l'invention par rapport à l'état de la technique citée dans le rapport de recherche préliminaire, la description et les revendications ont été amendées.

**I – CLARTE ET MODIFICATIONS**

Les modifications suivantes sont apportées au texte de la demande :

a) Revendication 1, page 32, ligne 7

Le texte erroné "une interleukine" est remplacé par le texte correct "un interféron".

Cette modification est conforme, en particulier au texte de la description, page 9, ligne 2, et de manière générale, avec l'ensemble de la demande, qui concerne des formulations pharmaceutiques pour la libération prolongée d'interférons.

Revendication 24, page 38, ligne 26

Le texte erroné "l'(les) interleukine(s)" est remplacé par le texte correct "l'interféron".

Cette modification est conforme au texte de la description, page 23, ligne 17.

b) Revendication 3

Le Déposant estime qu'il n'y a pas de contradiction dans la revendication 3 entre la mention "d'au moins un principe actif" (page 33) et celle "d'interféron(s) et éventuellement d'autre(s) principe(s) actif(s)" (page 32). En effet, l'interféron est un principe actif.

PCT/FR2004/050605 du 19/11/2004

Ainsi, l'association de façon non covalente [des particules] avec "au moins un principe actif" implique l'association de façon non covalente [des particules] avec "l'interféron(s) et éventuellement d'autre(s) principe(s) actif(s)" si ces derniers sont présents.

c) Description, page 10, ligne 12 et revendication 3, page 33, ligne 7

Le texte erroné "après injection parentérale, " est supprimé.

En effet, comme l'indique le passage de la description page 9, ligne 30 et suivantes, la définition de l'invention qui y est donnée est basée sur un comportement *in vitro* et non pas *in vivo*. Dans une telle définition, une injection parentérale ne saurait avoir lieu. Comme l'a justement relevé l'Examinateur, cela est une erreur évidente qu'il convient de corriger.

Par ailleurs, les formulations selon la présente invention gélifient *in vivo*, en présence d'une protéine physiologique (voir la revendication 1) ou *in vitro* en présence d'une protéine (voir la revendication 3). Le passage de la description page 11, ligne 8 est donc abrégé, mais ne remet pas en cause le reste de la description et les revendications.

d) Revendication 5, page 33, ligne 19 et revendication 20, page 38, ligne 9

Le texte erroné "25 °C" est remplacé par le texte correct "20 °C".

Cette modification est conforme, en particulier au texte de la description, page 11, lignes 9 à 13.

e) Description, page 17, ligne 7 et revendication 9, page 36, ligne 8

Le texte erroné "n" est supprimé.

En effet, ce passage est inutile puisqu'il est complété par "indépendamment les uns des autres" dans la revendication 9. Pour mémoire, "n" apparaît dans la revendication 7 au niveau du premier crochet fermant de la formule I (page 33). Dans la revendication 8, "n" n'est pas défini, mais serait égal à 2 puisque les formules II, III, IV comportent chacune deux groupements GH.

f) Revendication 17, page 37, ligne 28 et revendication 18, page 37, ligne 34

Le texte erroné "la revendication 7" est remplacé par le texte correct "les revendications 7 et 9".

En effet, ces revendications font référence aussi bien au radical  $R^6$  qui apparaît dans la revendication 9, qu'au taux de greffage molaire  $n/(n+m)$  qui apparaît dans la revendication 7. De plus, cette modification est en accord avec la description, page 18, lignes 16 à 25.

Revendication 22, page 38, ligne 16

Le texte erroné "1 à 23" est remplacé par le texte correct "1 à 21".

Cette correction permet de supprimer une dépendance erronée.

g) Revendication 21

Il est précisé dans la revendication 21 que les polymères modifiés hydrophobes PO présents dans la formulation selon l'invention peuvent être des polyaminoacides (parmi d'autres types des polymères).

Les revendications 6 à 15, 17 et 18, dont dépend la revendication 21, définissent certains de ces polyaminoacides, formés par des unités aspartiques et/ou des unités glutamiques dont certaines sont porteuses d'un groupement hydrophobe (revendication 6).

Il ne semble donc pas y avoir de contradiction au sein de la revendication 21.

Conclusion

Les modifications présentées ci-dessus sont conformes au texte de la demande telle que déposée et permettent de répondre aux objections de clarté (point V.2.3 de la notification).

Les nouvelles pages 10, 17, 32, 33, 36, 37 et 38 sont jointes en deux exemplaires, l'un où les modifications sont apparentes (texte supprimé ~~barré~~, texte ajouté souligné) et l'autre où les modifications ne sont pas apparentes.

## **II – BREVETABILITE**

### ***1) Invention revendiquée***

La présente demande de brevet concerne une formulation pharmaceutique liquide pour la libération prolongée d'interféron(s), cette formulation comprenant une suspension colloïdale, aqueuse, de basse viscosité, à base de particules submicroniques de polymère (PO) biodégradable, hydrosoluble et porteur de groupements hydrophobes (GH), lesdites particules étant associées de façon non covalente avec au moins un interféron, caractérisée :

- en ce que le milieu dispersif de la suspension est essentiellement constitué par de l'eau,
- en ce qu'elle est apte à être injectée par voie parentérale et à former ensuite in vivo un dépôt gélifié, cette formation de dépôt gélifié :



PCT/FR2004/050605 du 19/11/2004

- étant, d'une part, au moins en partie provoquée par au moins une protéine physiologique présente *in vivo*,
- et permettant, d'autre part, de prolonger et de contrôler la durée de libération du PA *in vivo*, au-delà de 24 h après l'administration,
- en ce qu'elle est liquide dans les conditions d'injection,
- et en ce qu'elle est également liquide à la température et/ou au pH physiologiques, et/ou en présence :
  - d'électrolyte physiologique en concentration physiologique,
  - et/ou d'au moins un tensioactif.

L'invention concerne également des produits dérivés ainsi que des procédés de préparation de médicaments ou de formulations dont les caractéristiques techniques comprennent celles des formulations telles que définies ci-dessus. L'invention concerne finalement un procédé de préparation d'une poudre dérivée par séchage d'une formulation définie ci-dessus.

## **2) Nouveauté**

### **D1 = FR-A-2 786 098 (FLAMEL TECHNOLOGIES)**

La publication internationale de la demande internationale de brevet correspondant à D1 est citée dans la présente demande de brevet. D1 concerne des particules à base de polyaminoacide(s), susceptibles d'être utilisées comme vecteur de principe(s) actif(s), ainsi qu'une suspension colloïdale comprenant de telles particules. Un procédé de fabrication est également décrit.

Le principe actif mis en œuvre selon D1 est l'insuline. Au contraire, les formulations pharmaceutiques selon l'invention comprennent de l'interféron.

En outre, D1 ne mentionne pas les caractéristiques de gélification de la formulation selon l'invention, *in vivo* en présence d'une protéine physiologique ou *in vitro*.

Par ailleurs, comme le montre la figure 1 (exemple 8, p. 18), la durée de libération *in vivo*, chez le chien, est limitée à une durée de 12 heures. Selon l'invention, la formulation pharmaceutique permet de prolonger et de contrôler la durée de libération du principe actif *in vivo* au-delà de 24 heures après administration.

Il faut donc considérer que la présente invention est nouvelle au regard de D1.

### **D2 = FR-A-2 732 218 (FLAMEL TECHNOLOGIES)**

D2 concerne des particules à base de polyaminoacides, susceptibles d'être utilisées comme vecteurs de principe(s) actif(s), ainsi que le procédé de préparation de telles particules.

PCT/FR2004/050605 du 19/11/2004

D2 divulgue essentiellement des informations relatives :

- à la préparation de certains copolyaminoacides de leucine et de glutamate de sodium,
- à la formation de micro- ou nano-particules en phase aqueuse,
- à l'association de ces particules avec des protéines : cytochrome C, hémoglobine et ovalbumine,
- à l'agrégation des nanoparticules sous l'effet de divers produits chimiques.

Cependant, D2 ne dévoile aucun exemple de mise en œuvre de microparticules associées à l'interféron. Il ne mentionne pas non plus les propriétés de gélification d'une formulation pharmaceutique en présence d'une protéine physiologique, *in vivo*. Enfin, D2 ne divulgue pas le fait de prolonger et de contrôler la durée de libération d'un principe actif *in vivo* au-delà de 24 heures après administration de la formulation pharmaceutique.

Ainsi, D2 ne remet pas en cause la nouveauté de l'invention revendiquée dans la présente demande de brevet.

### **D3 = FR-A-2 801 226 (FLAMEL TECHNOLOGIES)**

D3, cité dans la présente demande de brevet, concerne une suspension colloïdale de particules submicroniques de vectorisation de principes actifs, et le mode de préparation d'une telle suspension. Les exemples de mise en œuvre concernent l'association de telles particules avec de l'insuline.

D3 ne comprend pas d'exemple spécifique d'une formulation pharmaceutique liquide pour la libération prolongée d'interférons.

En outre, D3 ne mentionne pas la caractéristique selon laquelle la formulation pharmaceutique peut former, après injection *in vivo*, un dépôt gélifié, au contact d'au moins une protéine physiologique, tout en restant liquide à température et/ou au pH physiologiques, et/ou en présence d'électrolyte physiologique en concentration physiologique et/ou d'au moins un tensioactif.

Il faut donc considérer que l'objet de la présente demande de brevet est nouveau au regard du contenu technique de D3.

### **D4 = FR-A-2 822 834 (FLAMEL TECHNOLOGIES)**

D4 concerne une suspension colloïdale de nanoparticules à base de copolymères amphiphiles, pour la vectorisation de principes actifs, ainsi que leur mode de préparation.

Plus particulièrement, le copolymère décrit dans D4 forme des suspensions aqueuses stables, en l'absence de tout tensioactif et de tout solvant organique et à des pH

PCT/FR2004/050605 du 19/11/2004

physiologiques. Ce copolymère est dégradable *in vivo* par hydrolyse enzymatique (p. 13, l. 26-33). Le copolymère s'associe spontanément avec un principe actif. Le principe actif peut être libéré *in vivo* pendant des durées de l'ordre de 30 heures, dans le cas de l'insuline p. 14, l. 1-7). Les exemples de mise en œuvre sont réalisés avec l'insuline comme principe actif.

Aucune des formulations divulguées dans D4 ne comprend d'interféron comme principe actif. En outre, D4 ne mentionne pas la caractéristique des formulations selon l'invention, de former *in vivo* un dépôt gélifié après injection parentérale, en présence d'une protéine physiologique normalement présente.

Ainsi, D4 ne mentionne pas l'une des caractéristiques essentielles de la présente invention, de sorte que celle-ci doit être considérée comme nouvelle au vu de D4.

#### **D5 = FR-A-2 838 964 (FLAMEL TECHNOLOGIES)**

D5 concerne une suspension colloïdale de particules submicroniques de vectorisation de principes actifs et leur mode de préparation.

Une caractéristique des particules de vectorisation selon D5 est la sélection d'un copolymère séquencé particulier. En phase aqueuse, ce copolymère forme des suspensions colloïdales stables de particules de dimension submicronique, à tous pH physiologiques, en l'absence de tensioactifs. Les exemples illustrant l'invention selon D5, comprennent de l'insuline comme principe actif.

Ainsi, D5 ne divulgue pas de formulation spécifique comprenant de l'interféron. De plus, il ne mentionne pas les caractéristiques suivantes de la présente invention :

- la formation *in vivo* d'un dépôt gélifié après injection parentéral d'une formulation pharmaceutique selon l'invention, provoquée par au moins une protéine physiologique présente *in vivo*,
- le prolongation et le contrôle de la durée de libération du principe actif *in vivo* au-delà de 24 heures après l'administration.

En conséquence, il faut considérer que la présente invention n'est pas antériorisée par l'enseignement de D5.

#### **D6 = WO-A-99/18142 (MACROMED Inc.)**

D6 concerne des copolymères séquencés de poly(lactide-co-glycolide) et de polyéthylène glycol, de faible poids moléculaire, biodégradables, ayant des propriétés de gélification réversible sous l'effet de la température.

Selon D6, c'est la température à laquelle se trouve le polymère qui impose l'état gélifié ou non du polymère. En particulier, en fonction de sa concentration, le polymère se trouve à l'état gélifié ou précipité aux températures physiologiques (de

35°C à 40°C par exemple). D'après les exemples de mise en œuvre, les principes actifs associés à ces copolymères sont le paclitaxel ou la cyclosporine A.

D6 ne propose pas de formulation spécifique comprenant de l'interféron comme principe actif. Par ailleurs, une formulation selon la présente invention est à l'état liquide aux températures physiologiques. Elle ne gélifie *in vivo* qu'en présence d'au moins une protéine physiologique.

Ainsi, l'enseignement de D6 ne semble pas permettre de contester la nouveauté de l'invention objet de la présente demande de brevet.

### **3) *Activité inventive***

L'un des objectifs essentiels de la présente invention est de proposer une formulation pharmaceutique liquide pour la libération prolongée d'interférons(s) actif(s), remédiant aux carences de l'art antérieur. En particulier, de telles formulations doivent permettre, après injection par voie parentérale (e.g. sous cutanée), d'obtenir une durée de libération *in vivo* prolongée pour des interférons non dénaturés.

Aucun des documents cités ne divulgue de formulation spécifique à l'interféron. En conséquence, ces documents ne permettraient pas à l'homme du métier d'aboutir à la présente invention, de sorte que celle-ci doit être considérée comme inventive.

### **4) *Application industrielle***

L'Examinateur a reconnu que la présente invention possède une application industrielle.

## **III – CONCLUSION**

Il ressort de l'examen de antériorités citées dans le rapport de recherche internationale qu'aucune d'elles, prise seule ou en combinaison, ne divulgue ni même ne suggère une formulation pharmaceutique liquide pour la libération prolongée d'interféron, ayant notamment pour caractéristique de pouvoir être injectée par voie parentérale et de former ensuite *in vivo* un dépôt gélifié, cette formation de dépôt gélifié :

- étant, d'une part, au moins en partie provoquée par au moins une protéine physiologique présente *in vivo*,
- et permettant, d'autre part, de prolonger et de contrôler la durée de libération du PA *in vivo*, au-delà de 24 h après l'administration.

La Déposante demande donc l'établissement d'un rapport d'examen préliminaire international favorable, reconnaissant la brevetabilité de l'invention revendiquée.

- étant également liquide à la température et/ou au pH physiologiques et/ou en présence:
    - \* d'électrolyte physiologique en concentration physiologique,
    - \* et/ou d'au moins un tensioactif,
  - 5 ○ et comprenant une suspension colloïdale, aqueuse, de basse viscosité, à base de particules submicroniques de polymère PO biodégradable, hydrosoluble et porteur de groupements hydrophobes GH, lesdites particules étant associées de façon non covalente avec au moins un interféron (et éventuellement au moins un autre principe actif) et le milieu dispersif de la suspension étant essentiellement constitué
    - 10 par de l'eau,
- caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est fixée à une valeur suffisamment élevée pour permettre la formation de dépôt gélifié in vitro, ~~après injection parentérale~~, en présence d'au moins une protéine.

De préférence, la formulation pharmaceutique liquide selon l'invention est caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est telle que :

- $[PO] \geq 0,9.C1$ ,
- de préférence  $20.C1 \geq [PO] \geq C1$ ,
- et mieux encore  $10.C1 \geq [PO] \geq C1$

avec C1 représentant la concentration de "*gélification induite*" des particules de PO telle que mesurée dans un test GI.

Le dépôt gélifié obtenu après injection parentérale de la formulation permet une prolongation intéressante de la durée de libération de la protéine ainsi qu'une réduction du pic de concentration plasmatique d'interféron(s).

La durée de libération du PA est significativement augmentée par rapport à celle des formulations de l'art antérieur, en particulier celles décrites dans la demande de brevet PCT publiée WO-A-00/30618 et les demandes de brevet français non publiées N<sup>os</sup> 02 07008, 02 09670, 03 50190 et 01 50641.

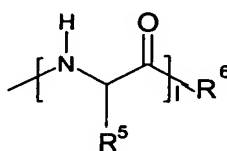
La prolongation de la durée de libération in vivo induite par les formulations selon l'invention, est d'autant plus appréciable que les interférons libérés sont toujours pleinement bioactifs et non dénaturés.

Les interférons au sens du présent exposé sont indifféremment des interférons non modifiés ou des interférons modifiés, par exemple par greffage d'un ou de plusieurs groupements polyoxyéthyléniques. Parmi les protéines de la famille des interférons, on peut citer: IFN alpha, IFN beta et IFN gamma.

Dans tout le présent exposé, les arrangements supramoléculaires polymère PO associé

- $R^4$  représente une liaison directe ou un "espaceur" à base de 1 à 4 unités acide aminé ;
- A représente indépendamment un radical  $-CH_2-$  (unité aspartique) ou  $-CH_2-CH_2-$  (unité glutamique) ;
- 5    ▪  $n' + m'$  ou  $n$  est défini comme le degré de polymérisation et varie de 10 à 1000, de préférence entre 50 et 300.

Avantageusement, les  $n$ -groupements GH du PO représentent chacun indépendamment les uns des autres un radical monovalent de formule suivante :



(GH)

dans laquelle :

- $R^5$  représente un méthyle(alanine), isopropyle (valine), isobutyle (leucine), secbutyle (isoleucine), benzyle (phénylalanine) ;
- 15    -  $R^6$  représente un radical hydrophobe comportant de 6 à 30 atomes de carbone;
- $l$  varie de 0 à 6.

20    Selon une caractéristique remarquable de l'invention, tout ou partie des groupements hydrophobes  $R^6$  des PO sont choisis de façon indépendante, dans le groupe de radicaux comportant :

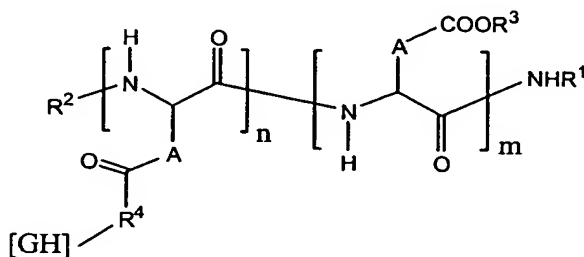
- un alcoxy linéaire ou ramifié comportant de 6 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S) et/ou au moins une insaturation,
- 25    ▪ un alcoxy comportant 6 à 30 atomes de carbone et ayant un ou plusieurs carbocycles annelés et contenant éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S),
- un alcoxyaryle ou un aryloxyalkyle de 7 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins une insaturation et/ou au moins un hétéro-atome (de préférence O et/ou N et/ou S).

30    En pratique et sans que cela ne soit limitatif, le radical hydrophobe  $R^6$  du greffon du PO est issu d'un précurseur alcoolique choisi dans le groupe comprenant: l'octanol, le

## REVENDEICATIONS

- 5        - 1 - Formulation pharmaceutique liquide pour la libération prolongée d'interféron(s), cette formulation comprenant une suspension colloïdale, aqueuse, de basse viscosité, à base de particules submicroniques de polymère (PO) biodégradable, hydrosoluble et porteur de groupements hydrophobes (GH), lesdites particules étant associées de façon non covalente avec au moins ~~une interleukine~~ un interféron et éventuellement avec au moins un autre principe actif (PA), caractérisée :
- 10        ♦ en ce que le milieu dispersif de la suspension est essentiellement constitué par de l'eau,
- ♦ en ce qu'elle est apte à être injectée par voie parentérale et à former ensuite in vivo un dépôt gélifié, cette formation de dépôt gélifié :
- 15        ○ étant, d'une part, au moins en partie provoquée par au moins une protéine physiologique présente in vivo,
- et permettant, d'autre part, de prolonger et de contrôler la durée de libération du PA in vivo, au-delà de 24 h après l'administration,
- ♦ en ce qu'elle est liquide dans les conditions d'injection,
- 20        ♦ et en ce qu'elle est également liquide à la température et/ou au pH physiologiques, et/ou en présence :
- \* d'électrolyte physiologique en concentration physiologique,
- \* et/ou d'au moins un tensioactif.
- 25        - 2 - Formulation selon la revendication 1, caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est fixée à une valeur suffisamment élevée pour permettre la formation de dépôt gélifié in vivo, après injection parentérale, en présence d'au moins une protéine physiologique.
- 30        - 3 - Formulation pharmaceutique liquide pour la libération prolongée d'interféron(s) et, éventuellement d'autre(s) principe(s) actif(s) –PA-, cette formulation :
- étant liquide en atmosphère ambiante,
- étant également liquide à la température et/ou au pH physiologiques et/ou en présence:
- \* d'électrolyte physiologique en concentration physiologique,
- \* et/ou d'au moins un tensioactif,

- o et comprenant une suspension colloïdale, aqueuse, de basse viscosité, à base de particules submicroniques de polymère PO biodégradable, hydrosoluble et porteur de groupements hydrophobes GH, lesdites particules étant associées de façon non covalente avec au moins un principe actif PA et le milieu dispersif de la suspension étant essentiellement constitué par de l'eau,
- 5 caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est fixée à une valeur suffisamment élevée pour permettre la formation de dépôt gélifié in vitro, ~~après injection parentérale,~~ en présence d'au moins une protéine.
- 10 - 4 - Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est telle que:
- $[PO] \geq 0,9.C1$ ,
  - de préférence  $20.C1 \geq [PO] \geq C1$ ,
  - et mieux encore  $10.C1 \geq [PO] \geq C1$
- 15 avec C1 représentant la concentration de "gélification induite" des particules de PO telle que mesurée dans un test GI.
- 5 - Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que sa viscosité à 20 °C ~~25 °C~~ est inférieure ou égale à 5 Pa.s.
- 20 - 6 - Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le polymère PO est un polyaminoacide formé par des unités aspartiques et/ou des unités glutamiques, au moins une partie de ces unités étant porteuses de greffons comportant au moins un groupement hydrophobe (GH).
- 25 - 7 - Formulation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le (ou les) PO sont définis par la formule générale (I) suivante :

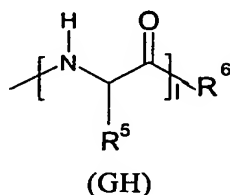


(I)



- $R^4$  représente une liaison directe ou un "espaceur" à base de 1 à 4 unités acide aminé ;
- A représente indépendamment un radical  $-CH_2-$  (unité aspartique) ou  $-CH_2-CH_2-$  (unité glutamique) ;
- 5    ▪  $n' + m'$  ou  $n''$  est défini comme le degré de polymérisation et varie de 10 à 1000, de préférence entre 50 et 300.

10    - 9 - Formulation selon la revendication 7 ou 8, caractérisée en ce que les  $\alpha$ -groupements GH du PO représentent chacun indépendamment les uns des autres un radical monovalent de formule suivante :



15    dans laquelle :

- $R^5$  représente un méthyle(alanine), isopropyle (valine), isobutyle (leucine), secbutyle (isoleucine), benzyle (phénylalanine) ;
- $R^6$  représente un radical hydrophobe comportant de 6 à 30 atomes de carbone ;
- 20    - l varie de 0 à 6.

- 10 - Formulation selon la revendication 9, caractérisée en ce que tout ou partie des radicaux hydrophobes  $R^6$  des PO sont choisis de façon indépendante dans le groupe de radicaux comportant :

- 25    ▪ un alcoxy linéaire ou ramifié comportant de 6 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S) et/ou au moins une insaturation,
- un alcoxy comportant 6 à 30 atomes de carbone et ayant un ou plusieurs carbocycles annelés et contenant éventuellement au moins une insaturation
- 30    et/ou au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S),

- un alcoxyaryle ou un aryloxyalkyle de 7 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins une insaturation et/ou au moins un hétéro-atome (de préférence O et/ou N et/ou S).
- 5 - 11 - Formulation selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que le radical hydrophobe  $R^6$  du greffon du PO est issu d'un précurseur alcoolique choisi dans le groupe comprenant: l'octanol, le dodécanol, le tétradécanol, l'hexadécanol, l'octadécanol, l'oleylalcool, le tocophérol ou le cholestérol.
- 10 - 12 - Formulation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le PO est constitué d'un homopolymère d'alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-glutamique.
- 13 - Formulation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le PO est constitué d'un homopolymère d'alpha-L-aspartate ou d'alpha-L-aspartique.
- 15 - 14 - Formulation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le PO est constitué d'un copolymère d'alpha-L-aspartate/alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-aspartique/alpha-L-glutamique.
- 20 - 15 - Formulation selon la revendication 14, caractérisée en ce que dans le PO, la distribution des unités aspartiques et/ou glutamiques porteuses de greffons comportant au moins un motif GH est telle que le polymère ainsi constitué est soit aléatoire, soit de type bloc, soit de type multibloc.
- 25 - 16 - Formulation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la masse molaire du PO se situe entre 2 000 et 100 000 g/mole, et de préférence entre 5 000 et 40 000 g/mole.
- 30 - 17 - Formulation selon les revendications 7 et 9 ~~la revendication 7~~, caractérisée en ce que le radical hydrophobe  $R^6$  du greffon du PO est issu d'un précurseur alcoolique formé par le tocophérol et en ce que :
- ♦  $1 \% \leq [n / (n+m)] \times 100 \leq 10 \%$
  - ♦ de préférence  $3,5 \% \leq [n / (n+m)] \times 100 \leq 7,5 \%$
  - ♦  $n + m$  varie de 100 à 400, de préférence entre 120 et 300.

- 18 - Formulation selon les revendications 7 et 9~~la revendication 7~~, caractérisée en ce que le radical hydrophobe R<sup>6</sup> du greffon du PO est issu d'un précurseur alcoolique formé par le cholestérol:
- ♦  $1 \% \leq [n / (n+m)] \times 100 \leq 10 \%$
  - ♦ de préférence  $3,5 \% \leq [n / (n+m)] \times 100 \leq 6,5 \%$
  - ♦  $n + m$  varie de 100 à 400, de préférence entre 120 et 300.
- 19 - Formulation selon la revendication 17 ou 18, caractérisée en ce que la concentration en polymère [PO] est comprise entre 15 et 50 mg/ml.
- 20 - Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, caractérisée en ce que sa viscosité à 20 °C~~25 °C~~ est inférieure ou égale à 5 Pa.s
- 21 - Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, caractérisée en ce que les polymères modifiés hydrophobes PO sont sélectionnés dans le groupe comprenant: les polyaminoacides, les polysaccharides –de préférence dans le sous-groupe comprenant les pullulanes et/ou les chitosans et/ou les mucopolysaccharides-, les gélatines ou leurs mélanges.
- 22 - Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 21~~1 à 23~~, caractérisée en ce que sa fraction massique en interféron(s) non associée(s) aux particules submicroniques [interféron(s) non associée(s)] en % en poids est telle que :
- [interféron(s) non associée(s)]  $\leq 1$
  - de préférence [interféron(s) non associée(s)]  $\leq 0,5$ .
- 23 - Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 22, caractérisée en ce que l'interféron est l'interféron alpha.
- 24 - Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 23, caractérisée en ce que le (ou les) principe(s) actif(s) supplémentaire(s) autre que ~~l'(ou les) interleukine(s)~~ l'interféron est une protéine, une glycoprotéine, une protéine liée à une ou plusieurs chaînes polyalkylèneglycol [de préférence polyéthylèneglycol (PEG) : "protéine-PEGylée"], un polysaccharide, un liposaccharide, un oligonucléotide, un polynucléotide ou un peptide, ce (ou ces) principe(s) actif(s) supplémentaire(s) étant de préférence sélectionné(s) parmi les hémoglobines, les cytochromes, les albumines, les interférons, les cytokines, les antigènes, les anticorps, l'érythropoïétine, l'insuline, les hormones de croissance, les facteurs VIII et IX, les facteurs stimulants de l'hématopoïèse ou leurs mélanges.